Tulane Medical Library

Ueber

Wirkungen und Schicksale

des

bromwasserstoffsauren Glutinpeptons

im tierischen und menschlichen Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt

von

Eduard Pflaumer

aus Göggingen bei Augsburg.

Erlangen, 1896.

Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Erlangen.

Referent: Prof. Dr. J. Rosenthal.

Die Promotionsprüfung fand am 23. Juli 1895 statt.

Den ersten Platz unter den Neurotica cerebrospinalia, den auf Gehirn und Rückenmark gleichzeitig wirkenden Mitteln, nimmt zur Zeit das Brom ein. Während das elementare Brom wegen seiner heftigen Reizwirkung auf die Gewebe innerlich keine Verwendung findet, kann es in Form verschiedener anorganischer und organischer Verbindungen dem menschlichen Organismus einverleibt werden. Die wichtigsten hiervon sind, abgesehen von den als Narcotica verwendeten Bromverbindungen, Bromkalium, Bromnatrium, Bromammonium und Bromwasserstoffsäure. In neuester Zeit nun stellte C. Paal ein neues, organisches Brompräparat dar, das bromwasserstoffsaure Glutinpepton, von dem a priori aus theoretischen Gründen eine der Wirkung der Bromalkalien im wesentlichen gleichartige Wirkung erwartet werden konnte. In der Hoffnung, an dem Präparat vielleicht wertvolle therapeutische Eigenschaften zu finden, habe ich seine Schicksale und Wirkungen im menschlichen Organismus experimentell klarzustellen versucht.

Ehe ich an die Besprechung der zu diesem Zwecke angestellten Versuche gehe, möchte ich kurz die derzeitigen Anschauungen über die Wirkungen der Brompräparate zusammenfassen.

Die Frage, wie die Wirkung der obengenannten Bromverbindungen überhaupt zustande kommt, beantwortet Schmiedeberg[1]) folgendermassen: „Die eigenartigen Wirkungen der in Lösung dissociierbaren unorganischen Verbindungen, namentlich auf

1) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre, 3. Aufl. 1895.

die Nerven und Muskeln, werden von den dissociierten Jonen hervorgebracht. Der Beweis für diese Anschauung liegt darin, dass z. B. die Verbindungen der Metalle nur dann ihre charakteristischen Giftwirkungen zeigen, wenn sie dissociationsfähig sind. Bei den metallorganischen Verbindungen ist das nicht der Fall, und ihnen fehlt daher die charakteristische Metallwirkung."

Demnach ist also die Nervenwirkung von Salzen, wie Bromkalium, und von Säuren, wie Bromwasserstoffsäure, nicht als eine Wirkung des zusammengesetzten Körpers, der chemischen Verbindung, anzusehen, bei deren Zustandekommen ja die Eigenschaften der einfachen Körper, der Elemente, ganz verschwinden, sondern als eine spezifische Wirkung letzterer. Ob die Verbindungen im Körper wirklich, wie bei der Elektrolyse, in ihre Elemente zerlegt werden, oder ob der Nervenzelle die Fähigkeit zukommt, die gesonderte Wirkung der einzelnen Elemente der unveränderten oder gelockerten Verbindung zu empfinden, ist unentschieden. Wir haben uns also bei der Beurteilung der Verbindungen zu entscheiden, welche Wirkungen den einzelnen Komponenten derselben zuzuschreiben sind.

Bezüglich des wirksamsten Brompräparates, des Bromkaliums, ist diese Entscheidung noch nicht getroffen. Schmiedeberg schreibt in der soeben erschienenen 3. Auflage seines „Grundriss der Arzneimittellehre" (1895): „Nach den Angaben zahlreicher Beobachter ist der Nutzen des Mittels in vielen Fällen nicht zu bezweifeln. Dagegen ist die Frage bisher mit einiger Sicherheit nicht zu beantworten, ob es sich dabei um eine Kali- oder Bromidwirkung oder um beides handelt. In Versuchen mit Bromkalium an Säugetieren hat sich bisher nur die Kaliwirkung nachweisen lassen, während das Bromnatrium kein anderes Verhalten als das Kochsalz zeigte. Versuche an gesunden Menschen ergaben verschiedene Resultate."

Eulenburg und Guttmann[1]) leugnen auf Grund ihrer Tierversuche in ihrer Abhandlung über das Bromkalium alle Wirksamkeit des Broms in demselben: „In allen den vorstehend ermittelten Beziehungen verhält sich das Bromkalium durchaus übereinstimmend mit den anderen bezüglich ihrer physiologischen

---

1) Eulenburg u. Guttmann, Ueber die physiol. Wirkung des Bromkaliums. Virchow's Archiv 41.

und toxischen Wirkungen geprüften Kalisalzen.“ Demnach könnte also von einer spezifischen Bromwirkung im Bromkalium nicht die Rede sein. Zu gleichen Schlüssen gelangte früher Binz[1]), der aber ebenfalls nur mit Hunden und Kaninchen experimentierte. Ungefähr gleichzeitig kamen die französischen Forscher Martin Damourette und Pelvet[2]) sowie Laborde[3]), die ebenfalls nur Tierversuche anstellten, zu ganz gegenteiligen Resultaten; Damourette und Pelvet betrachten das Bromkalium als ein auf das ganze Nerven- und Muskelsystem, Laborde als ein nur auf Medulla spinalis wirkendes und somit lediglich reflexhemmendes Mittel; alle drei Forscher aber halten übereinstimmend das Bromkalium durchaus für kein Herzgift, da nach Aufhören der Respiration die Herzaktion noch längere Zeit fortdauerte, vindicieren also seine Wirkungen ausschliesslich dem Bromkomponenten.

Hingegen äussern sich Nothnagel und Rossbach[4]) folgendermassen: „Eine Reihe von Forschern wollen alle Wirkungen des Bromkalium als eine einfache Kaliumwirkung betrachtet wissen; diese Auffassung lässt sich aber nicht mehr halten. Die ganz eigentümliche Einwirkung auf Gehirn und Rückenmark, auf die Reflexerregbarkeit von Seite der Gaumennerven, sowie die Hautausschläge kann man jetzt mit Sicherheit einzig auf den Bromkomponenten beziehen, dagegen mögen die Erscheinungen im Gebiet des Kreislaufs, der Atmung, der Körperwärme fast ganz oder ganz Kaliumwirkung sein. Da letztere hauptsächlich nach sehr grossen Gaben in den meist nur Stunden dauernden Tierversuchen hervortreten, die Gehirnerscheinungen bei Tieren nicht Gegenstand der Forschung sein können, erklärt es sich, warum die meisten Tierexperimentatoren für die reine Kaliumwirkung eingenommen sind, während die Kliniker, die mehr die Erscheinungen bei längerem Gebrauch studieren, mit Recht an der Bromwirkung festhalten. Die

---

1) Binz, Berliner klinische Wochenschrift 22. 1867.

2) Martin Damourette et Pelvet, Étude expérimentale sur l'action physiologique du bromure de potassium. 1867. Referat in Virchow's Jahresber. 1867.

3) Laborde, Sur l'action physiologique du bromure de potassium. 1867. Referat in Virchow's Jahresber. 1867.

4) Nothnagel u. Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre 6. Aufl. 1887.

jüngsten Versuche von Krosz an Menschen lassen an letzterer Auffassung alle Zweifel schwinden und sprechen entschieden dagegen, dass die grosse Menge Brom, die im Bromkalium enthalten ist, ohne jede Einwirkung den Tierkörper passieren könne."

Krosz[1]) selbst schreibt nach Anführung mehrerer Versuche mit Bromkalium, Chlorkalium und Bromnatrium: „Dieses Resultat ist zu eklatant, als dass irgend ein Zweifel bestehen könnte, dass die Wirkungen des Bromkalium mit den Wirkungen der anderen Kaliumsalze nicht identisch sind, sondern, dass ein Teil derselben dem Brom zukommt. Es wird durch Kalium bewirkt: die Lähmung des Herzmuskels, der Herzganglien und in Folge davon Verlangsamung der Respiration und Erniedrigung der Temperatur, ferner Lähmung der Nerven, und zwar vom Centrum ausgehend, und endlich Lähmung der Muskeln. Dagegen bewirkte Brom centrale Lähmung der Verbindungsfasern zwischen den sensitiven einerseits und den motorischen und sensoriellen Ganglien andererseits, wenigstens zum grössten Teil das Exanthem und in geringem Masse eine Verlangsamung der Herzaktion."

Aus der grossen Anzahl derjenigen, die heute für die spezifische Wirkung des Broms im Bromkalium eintreten, citiere ich nur noch Husemann[2]): „Die Wirkung des Kaliumbromids wurde eine Zeit lang als mit derjenigen der Kalisalze identisch betrachtet, besonders in Rücksicht auf die physiologischen Versuche, welche den Effekt des Salzes vielfach mit dem anderer Kaliverbindungen in eine Linie stellten, doch weisen die therapeutischen Effekte, insbesondere die auffällige Heilwirkung bei Epilepsie, auf eine teilweise selbständige Stellung des Mittels hin. Diese ist offenbar durch den Bromkomponenten veranlasst, da Bromwasserstoffsäure genau in derselben Richtung wie Bromkalium wirkt und die therapeutischen Effekte des Bromkaliums auch durch Bromnatrium und Bromammonium herbeigeführt werden, wie auch die Einschiebung von Brom in aromatische und fette Verbindungen dieselben in eigentümlicher, an die Effekte des Bromkaliums anklingender Weise modifiziert, so dass bei Kaltblütern die Reflexthätigkeit stark herabgesetzt wird. Als Kali-

---

1) Krosz, Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie VI. Bd. 1875.

2) Husemann, Arzneimittellehre 1892.

wirkung erscheint nicht nur die bei letalen Gaben zu konstatierende lähmende Wirkung auf das Herz und die damit im Zusammenhange stehende herabsetzende Aktion auf Respiration und Temperatur, sondern auch die bei Bromkaliumvergiftung eintretende Lähmung der Muskeln und Nerven, während ausser der Herabsetzung der Reflexerregbarkeit noch die cerebralen Phänomene (Herabsetzung der Gehirnreflexe, Müdigkeit, Abspannung nach grösseren Gaben), welche auch dem Bromnatrium und selbst in höherem Grade zukommen, als Bromwirkung aufgefasst werden müssen.“ Endlich sei noch bemerkt, dass auch Binz[1]) neuerdings sich letzterer Ansicht zugewandt hat: „Sämmtliche Wirkungen des Bromkaliums haben wahrscheinlich darin ihren Grund, dass die Säuren der Ganglien und Drüsen das Salz lockern und andauernd Spuren von Bromwasserstoff daraus entbinden, worauf die Zellen mit Herabstimmung oder Veränderung ihrer Thätigkeit reagieren.“

Mag man nun die Bromkaliumfrage als gelöst oder ungelöst betrachten, dass es eine spezifische, wenigstens an gewissen Kranken deutlich zu Tage tretende Bromwirkung gibt, ist sicher bewiesen, sowohl durch die allgemein anerkannten Giftwirkungen des Broms, als auch durch die therapeutischen Effekte des Bromnatriums, Bromammoniums und der Bromwasserstoffsäure. Hat sich doch für die durch Brom hervorgerufenen Vergiftungserscheinungen sogar eine für deren Aetiologie sehr charakteristische Bezeichnung, Bromismus, eingebürgert. Unter diesem verstehen wir bekanntlich eine nach längeren Bromkuren häufig eintretende Erkrankung, bei welcher Mattigkeit, Störungen der Denkfähigkeit, Herabsetzung der Reflexerregbarkeit neben der besonders häufigen Bromakne die hervorstechendsten Symptome sind. Das Bromexanthem, zahlreiche kleine Pusteln, besonders im Gesicht und auf der Brust, tritt übrigens zuweilen schon nach ganz wenigen stärkeren Dosen auf (vide Versuch IV). Nach Anwendung von Bromwasserstoffsäure jedoch wurde es nicht beobachtet. Hingegen ist letztere speziell durch ihre therapeutische Wirksamkeit als beweisend zu betrachten für die Wirksamkeit des Broms, da ihr Kation, der Wasserstoff, als ganz indifferent für den Organismus anzusehen ist, in ihr also gewiss nur das Brom wirksam sein kann. Die Bromwasserstoffsäure kommt für die vorliegende Arbeit auch deswegen besonders

1) Binz, Grundzüge der Arzneimittellehre. 1894.

in Betracht, weil im Paal'schen Brompepton das Brom in Form der Bromwasserstoffsäure an das Pepton gebunden ist. Ueber die Wirkungen derselben finden sich nur in den neueren deutschen Werken einige Angaben. Von amerikanischen und englischen Aerzten wurde die Bromwasserstoffsäure schon 1875 empfohlen, und zwar von Hamilton[1]), C. Wade de Witte[2]), Eduard Woakes[3]), Dana[4]). Nach Letzterem wirkt sie entschieden sedativ, wenn auch schwächer und langsamer als die übrigen Brompräparate, bewirkt aber weder Exantheme noch Bromismus. Demnach hätte sie bedeutende Vorzüge vor jenen, wenn nicht der Verabreichung grösserer Quantitäten der sauere Geschmack im Wege stünde. Binz schreibt von ihr: „Acidum hydrochloricum, Bromwasserstoffsäure, ist neu eingeführt. ... Sie wird von manchen Aerzten dem Bromkalium vorgezogen, weil sie dessen unangenehme Nebenwirkungen weniger haben soll. . . . Da die Bromwasserstoffsäure im alkalischen Blut sich sogleich mit Natrium sättigen wird, so erscheint es fraglich, ob ihr bessere Wirkung als dem fertigen Bromnatrium zukommt."

Bestimmter äussert sich Husemann: „Vorzügliche sedative Wirkung besitzt die Bromwasserstoffsäure, Acid. hydrobromic. HBr. Physiologisch zeigt sie neben den herabsetzenden Effekten des Bromkaliums auf die Nervencentra, besonders die empfindlichen Partieen des Rückenmarks, auch eine Wirkung auf den Kreislauf und besonders den Herzmuskel, wodurch sie in mittleren Dosen Steigen, in grossen Sinken des Blutdruckes hervorruft. Man gibt sie bei nervöser Erschöpfung durch Exzesse in Baccho, bei nervöser Reizbarkeit und Insomnie, Palpitationen, Hysterie, Keuch- und Krampfhusten, vomitus gravidarum, Menorrhagie mit sexueller Erregung, gastrischer Reizbarkeit und cerebralen Fluxionen in Folge gestörter Herzaktion und Schwäche. Bei Epilepsie steht sie

---

1) Hamilton, Hydrobromic acid. Philadelphia med. Times 28. October 1876. — Note on hydrobromic acid. Philadelphia med. Times 9. Dezember 1876.

2) C. Wade de Witte, On the therapeutic use of hydrobromic acid. London med. Record 1876.

3) Ed. Woakes, Hydrobromic acid. Brit. med. Journ. 23. Juni pag. 973. 1877.

4) Dana, Note on the use of hydrobromic acid in nervous affections. Journal of nerv. and ment. diseases X. Nr. 3. 1883.

den Bromalkalien nach; dagegen gibt sie besonders gute Erfolge bei Ohrensausen und Ohrenschwindel. Man hat sie auch im Fieber gegeben."

Nach alledem darf man an der Wirksamkeit des Broms in geeigneten Fällen nicht mehr zweifeln.

Was nun die Ausscheidung der Bromverbindungen betrifft, so zitiere ich zur Kennzeichnung der bisher an den Bromalkalien gesammelten Erfahrungen folgende präcise Litteraturangaben; ich möchte dabei vorweg bemerken, dass gerade diese Angaben bei der Beurteilung der Brompeptonversuche zu berücksichtigen sein werden.

In Eulenburg's Encyklopädie der Heilkunde (1885) findet sich folgende Notiz: „Seine Ausscheidung (des Bromkaliums) erfolgt auch vorzugsweise durch den Harn und Speichel, und zwar wird die grösste Menge schon in den ersten 24—36 Stunden eliminiert. Sind grössere Dosen einverleibt worden, so sind noch 3—4 Wochen Spuren im Harn und Speichel nachweisbar" (Rabuteau).

Aehnlich äussern sich Bernatzik und Vogl[1]): „Die Ausscheidung des Broms erfolgt bei interner Anwendung der Bromalkalien in ebenso kurzer Zeit wie jene des Jods von Seite aller se- und excretorischen Organe. Bei Einfuhr von 1,0 Bromkalium in den Magen lässt sich schon nach 5 Minuten Brom im Urin und Speichel auffinden. Der grössere Teil des im Alkalisalz vorhandenen Broms wird schon in den ersten 12 Stunden abgeführt; nach 24—36 Stunden hat fast alles Brom den Körper verlassen. In grösseren Dosen genommen, lässt es sich noch 17—20 Tage nach dem Aussetzen des Salzes im Harn nachweisen" (M. Rosenthal).

Die Ergebnisse der zuverlässigsten ausländischen Autoren gibt Krosz in seiner Arbeit über Bromkalium wieder: „Die Ausscheidung des Broms erfolgt sehr rasch, denn schon nach 5—10 Minuten nach der Ingestion auch von nur einem Gramm lassen sich im Harn und Speichel Spuren nachweisen. Während Clarke und Amory nach mehreren Tagen keine Reaktion auf Brom im Urin mehr erhielten, und Schouten nach 4—6 Tagen Alles ausgeschieden fand, hat Rabuteau noch länger als einen Monat

1) Bernatzik und Vogl, Lehrbuch der Arzneimittellehre, 1886.

nach dem Aufhören der Medikation dieses gefunden, behauptet freilich bei Personen, die nie Bromsalze gebraucht hatten, dennoch sehr geringe Spuren des Halogens im Urin entdeckt zu haben, was er als eine normale Ausscheidung erklären zu müssen glaubte; Clarke und Amory wiesen nach, dass in den ersten 24—36 Stunden die höchste Menge eliminiert sei, wogegen Sonnerat nur $^1/_6$—$^1/_4$ des eingeführten Broms nach Verlauf eines Tages im Urin wiederfand."

Böhm schreibt in v. Ziemssen's Handbuch der Intoxikationen 1876: „Die grösste Menge wird in den ersten 12 Stunden mit dem Harn aus dem Körper entfernt, doch ist die Ausscheidung auch nach Verlauf von drei Tagen noch nicht vollkommen beendet."

Wie schon oben erwähnt, ist eine Verabreichung grösserer Dosen des Acidum hydrobromicum (die offizinelle Lösung enthält 25 % HBr) wegen der starken Säurewirkung unmöglich. Es war also sehr wünschenswert, ein Präparat zu besitzen, welches, wie die Bromwasserstoffsäure, das Brom ohne ein Alkali, nur in Verbindung mit einem indifferenten Körper enthielte. Ein solches Präparat steht uns nun in dem Paal'schen bromwasserstoffsauren Glutinpepton zu Gebote.

Wie die ausgezeichneten Untersuchungen C Paal's gezeigt haben, entstehen durch Einwirkung von Halogenwasserstoffsäuren auf Proteinstoffe Peptone in Form ihrer der angewendeten Säure entsprechenden Salze. Diese Peptone sind mit den durch Fermentwirkung erzeugten sehr nahe verwandt oder identisch. So gewann Paal durch anhaltendes Erwärmen von reiner Gelatine mit Salzsäure das chlorwasserstoffsaure Glutinpepton; in gleicher Weise gelangte er durch Behandlung der Gelatine mit Bromwasserstoffsäure zum bromwasserstoffsauren Glutinpepton, letzteres ist also ein dem salzsauren vollkommen analoger Körper. Durch die ebenfalls im hiesigen physiologischen Institut ausgeführten Versuche von Ganz[1]) ist festgestellt, dass das Glutinpeptonchlorhydrat ganz gleich den im Körper selbst produzierten Peptonen wirkt und ihm ohne irgend welchen Schaden einverleibt werden kann, dass es die stickstoffhaltige Nahrung zur Hälfte und darüber hinaus auf Wochen zu ersetzen vermag. Eine Giftwirkung des in den Magen

1) Ganz, Ein Fütterungsversuch mit C. Paal'schem Glutinpepton. In.-Diss. Erlangen 1893.

eingeführten Glutinpeptons ist nach diesen Versuchen vollkommen ausgeschlossen. Ich durfte es daher ohne Bedenken unternehmen, die Schicksale und Wirkungen des Bromkomponenten durch Versuche am Menschen zu ermitteln.

An dieser Stelle gestatte ich mir, Herrn Prof. Paal für die gütige Ueberlassung eines grösseren Quantums seines Präparates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Das mir übergebene Präparat stellt ein weiss-gelbliches, überaus leichtes, anscheinend krystallinisches, aus dünnen Lamellen bestehendes Pulver dar, das ausserordentlich hygroskopisch ist; es zerfliesst an der Luft nach einiger Zeit zu einer zähen, syrupösen, hellbraunen Flüssigkeit. Seine Lösung reagiert ziemlich stark sauer und ist von bitter-saurem, doch durchaus nicht besonders unangenehmem Geschmack, so dass für die Verwendung des Präparates in der Therapie ein Geschmackscorrigens zu entbehren ist. Seine verdünnte wässerige Lösung ist nicht haltbar; in derselben treten bei Sommertemperatur nach einigen Tagen schon unangenehmer Geruch und Pilzmassen in Form von Flocken auf. Die chemische Zusammensetzung des bromwasserstoffsauren Peptons ist insoferne keine ganz konstante, als der Bromwasserstoffsäuregehalt, je nach der Herstellungsweise, d. h. nach der Dauer der Einwirkung der Bromwasserstoffsäure auf die Gelatine, verschieden ist. In dem bei den Versuchen V, VI, VII, VIII verwendeten Präparate sind in 100 Gewichtsteilen trockenen Salzes 21 Teile Bromwasserstoffsäure enthalten, also etwas weniger als in dem officinellen Acid. hydrobromic. Zum Vergleich stelle ich die Prozentzahlen des Bromgehaltes der besprochenen Präparate zusammen:

(Atomgewicht des Broms = 80)

1) KBr	enthält	67,16 %	Br
2) NaBr	„	77,67 „	„
3) NH_4Br	„	81,63 „	„
4) Acid. hydrobr. offic.	„	24,7 „	„
5) Glutinpeptonbromhydrat mit 21 % HBr	„	20,7 „	„

Das bei Versuch IV benützte Präparat enthält nur 19,67 %. Das Brompepton ist also in beiden Präparaten nur $^1/_4$—$^1/_3$ so bromreich wie die Alkalibromide; doch lässt sich, wenn nötig, durch die entsprechende Herstellungsweise der Bromgehalt noch bedeutend steigern.

Die Bromwasserstoffsäure ist äusserst fest an das Leimpepton gebunden. Paal[1]) berichtet über das analoge salzsaure Salz: „Lösungen der Salze reagieren sauer, sie röten Lakmus- und bläuen Congopapier. Mit der sehr empfindlichen Phloroglucin-Vanillinprobe (Günzburg's Reagens) konnte aber bei sorgfältig dargestellten Präparaten niemals freie Salzsäure nachgewiesen werden. Die Säure ist vielmehr sehr fest an das Pepton gebunden, wie folgender Versuch zeigt: 3 g des Salzes Nr. 4 (mit 11,68 % Salzsäure) wurden in 200 g Wasser gelöst, und die Lösung in einer Platinschale zuerst über freier Flamme, dann auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand in Alkokol gelöst und bei 100° im Vacuum getrocknet.

0,6918 g Substanz gaben 0,3158 g Chlorsilber = 11,62 % Salzsäure. Es war somit keine Aenderung im Salzsäuregehalt eingetreten.“ Auch durch Alkalien und Alkalikarbonate ist die Halogenwasserstoffsäure aus den Peptonsalzen nicht ganz abzutrennen. So gelingt es auch nicht, den Säuregehalt eines Peptonsalzes durch Titrieren mit Normallauge zu bestimmen.

Um über die Schicksale und Wirkungen des Glutinpeptonbromhydrats, das wir der Kürze halber mit Brompepton bezeichnen wollen, im tierischen und menschlichen Organismus mir Rechenschaft ablegen zu können, hielt ich die Beantwortung folgender Fragen für geboten:

1) Wie gestaltet sich Resorption und Ausscheidung des Präparats, letztere sowohl bezüglich der Zeit als bezüglich der Form, in welcher das Brom den Körper wieder verlässt?

2) Welche Wirkungen, vor allem auf das Nervensystem und die Verdauung, sind zu beobachten?

3) Welche Giftwirkungen machen sich bemerkbar?

Da nach den Erfahrungen mit den Bromalkalien zu erwarten war, dass die Ausscheidung des Broms vornehmlich durch die Nieren bewerkstelligt werden würde, war es zur Beantwortung der ersten Frage nötig, den Harn auf seinen Bromgehalt qualitativ und quantitativ zu prüfen. Es seien daher, bevor ich zur Erörterung der Resultate selbst gehe, einige Bemerkungen über die bei der Harnanalyse angewandte Methode vorausgeschickt.

---

1) C. Paal, Ueber die Peptonsalze des Glutins. Berichte der deutsch. chem. Gesellschaft. Jahrg. XXV. Heft 6. 1892.

Beim Versetzen einer wässerigen Bromidlösung mit Chlorwasser wird Brom frei, das beim Schütteln der Flüssigkeit mit Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Aether in diese Lösungsmittel übertritt und sie mehr oder minder intensiv gelb bis braun färbt. Man wendet als Lösungsmittel am besten den Schwefelkohlenstoff an, da dieser intensiver gefärbt wird als Chloroform und Aether. Bezüglich des Chlorwasserzusatzes ist zu bemerken, dass ein Ueberschuss von Chlor durch Bildung von farblosen Bromsäuren die Färbung des Schwefelkohlenstoffes abschwächt oder sogar aufhebt. Das Chlorwasser darf also nur tropfenweise zugesetzt werden. Da schon äusserst geringe Mengen freien Broms eine Gelbfärbung des Lösungsmittels hervorrufen, und diese Färbung sich beim Freiwerden grösserer Brommengen gleichmässig von Hellgelb bis Tiefbraunrot steigert, lag es nahe, den Bromgehalt nicht nur qualitativ, sondern auf colorimetrischem Wege auch quantitativ zu bestimmen. Haben wir die wässerige Lösung eines Brompräparates zu analysieren, so gelingt die Analyse bei Anwendung der colorimetrischen Methode mit befriedigender Genauigkeit ohne besondere Schwierigkeiten. Man kann hierbei auf zweierlei Art verfahren; einmal, indem man die ganze zu untersuchende Flüssigkeit oder wenigstens einen grösseren Teil derselben nach Chlorwasserzusatz mit Schwefelkohlenstoff ausschüttelt und hierauf behufs Herstellung einer Vergleichsprobe aus einer Bürette diejenige Menge einer Bromidlösung von bekanntem Bromgehalt in ein anderes Schüttelgefäss laufen lässt, welche, in gleicher Weise mit Chlorwasser und Schwefelkohlenstoff behandelt, eine möglichst gleiche Färbung ergibt; natürlich müssen hierbei vollständig gleiche Gefässe und gleiche Quantitäten von Schwefelkohlenstoff benutzt werden. Ein anderes Verfahren bestünde in der Feststellung desjenigen Verdünnungsgrades der zu untersuchenden Flüssigkeit, bei welchem eben noch eine deutliche Gelbfärbung auftritt. Eine solche ist, wie mir scheint, zu beobachten beim Freiwerden einer 0,0002 g Bromkalium entsprechenden Brommenge. Leider involviert hierbei der bei einem einigermassen bedeutenderen Bromgehalte sich ergebende grosse Multiplikator, selbst wenn der Beobachtungsfehler geringfügig war, sehr grosse Fehler, so dass ich es vorzog, immer nur das zuerst angeführte Verfahren zu benutzen.

Viel schwieriger gestaltet sich im Gegensatz zur Analyse

wässriger Bromsalzlösungen die Analyse des Harns, und zwar aus folgenden Gründen:

Hier wirkt das Chlor in erster Linie nicht allein auf das Bromid, sondern gleichzeitig auch auf die organischen Harnbestandteile, man muss also grosse Mengen Chlorwasser zusetzen, bis überhaupt Brom frei wird, wodurch eine richtige Dosierung des Chlorzusatzes ungemein erschwert, wenn nicht unmöglich gemacht wird.

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass beim Ausschütteln des Harns oder einer auch nur geringe Harnmengen enthaltenden Flüssigkeit mit Schwefelkohlenstoff sich letzterer nicht zu einer durchsichtigen Schicht absetzt, was zum Farbenvergleich unbedingt nötig ist, sondern eine feine Emulsion bildet, die erst bei längerem Stehen oder energischem Centrifugieren eine für den Vergleich geeignete Schicht liefert. Abgesehen von der hierdurch bedingten Langwierigkeit des Verfahrens ist ein längeres Stehenlassen aber auch deshalb unzulässig, weil hierbei die Bromfärbung allmählich, jedenfalls infolge der Einwirkung des Broms auf Harnbestandteile, verblasst. Durch Zusatz von etwas Alkohol kann die Emulsion gehoben werden, doch wird hierdurch auch die Braunfärbung abgeschwächt und der quantitative Nachweis beeinträchtigt.

Grobe Täuschungen, sogar bei der qualitativen Analyse, können schliesslich dadurch herbeigeführt werden, dass grössere Mengen von Chlorwasser (ca. 20 ccm einer mittelstarken Flüssigkeit) an sich eine grünlich gelbe Färbung des Schwefelkohlenstoffes bewirken, welche leicht als Bromfärbung angesehen werden kann.

Nach alledem scheint es mir bei quantitativen Harnanalysen überhaupt unmöglich zu sein, die dem wirklichen Bromgehalt entsprechende Färbung mit den Harnproben selbst zu erzielen. Will man die colorimetrische Brombestimmung anwenden, so müssen die organischen Harnbestandteile zuvor vollkommen zerstört werden.

Zu diesem Zwecke wurde der mit Natronlauge schwach alkalisierte Harn in einer Porzellanschale zuerst auf freiem Feuer eingedampft, dann auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht, der Rückstand auf dem Sandbade und schliesslich über offener Flamme vollkommen verascht. Sodann wurde die manchmal noch

etwas kohlehaltige Asche mehrmals mit destilliertem Wasser ausgekocht und auf ein Filter geworfen. Das Filtrat muss wasserhell sein, denn nur dann ist eine genaue Dosierung des Chlorwasserzusatzes möglich. Bevor man nun an die Analyse des Filtrates geht, muss es neutralisiert oder schwach sauer gemacht werden, da alkalische Reaktion den Bromnachweis vereitelt. Zu starkes Ansäuern ist wiederum nachteilig; wie ein Versuch zeigte, wird die durch Brom stark gefärbte Schwefelkohlenstoffschicht auf weiteren Salzsäurezusatz heller.

Man verfährt nun mit dem neutralisierten oder schwach angesäuerten Filtrate, wie wenn man eine wässerige Lösung eines Bromides zu analysieren hätte. Hat man z. B. 100 ccm Filtrat, so entnimmt man davon 5 ccm; diese enthalten, wenn x die gesuchten Brommengen bezeichnet (als Bromkalium, Bromnatrium, Brompepton etc. berechnet), $\frac{x}{20}$ g; findet man sodann durch Vergleich, dass diese 5 ccm die gleiche Färbung geben, wie z. B. 6,5 ccm einer 0,5 % Brompeptonlösung, so ergibt sich:

$$\frac{x}{20} = 6{,}5 \cdot 0{,}005 = 0{,}0325 \text{ und } x = 0{,}65 \text{ g Brompepton.}$$

Es enthalten also die 100 ccm Filtrat ebensoviel Brom wie 0,65 g Brompepton.

Soviel über die angewandte colorimetrische Methode. Ueber den Wert derselben wurden bis jetzt verschiedene, zum grössten Teil wohl ungünstige, Urteile gefällt. Wenn ich sie trotzdem in den folgenden Versuchen anwandte, so hat dies seinen Grund darin, dass einerseits der quantitative Nachweis des Broms auf andere Weise sich noch langwieriger gestalten würde, während andererseits ich mich davon überzeugen konnte, dass das colorimetrische Verfahren, wenn es von einem speziell darin Geübten unter Berücksichtigung aller oben angeführten Punkte ausgeführt wird, den Grad der Genauigkeit beanspruchen kann, der bei derartigen Versuchen nötig ist. Was die Zerstörung der organischen Bestandteile betrifft, so erfordert dieselbe zwar verhältnismässig viel Zeit und Mühe, doch dürfte sie nicht nur beim colorimetrischen quantitativen, sondern auch beim qualitativen Nachweis geboten sein, da die Anwesenheit jener Substanzen zu den gröbsten Täuschungen Veranlassung geben kann.

Von den Vorversuchen mit Bromkalium, die ich zuerst an

Tieren vornahm, teils um die physiologischen Wirkungen der Bromide mit denen des später zu untersuchenden Brompeptons vergleichen zu können, teils um die oben geschilderten Methoden der Brombestimmung zu prüfen, führe ich nur die folgenden an:

Versuch I.

Weibliches Kaninchen, Gewicht 1800 g; hat 24 Stunden gehungert.

Respiration 96.

Erhält durch Schlundsonde 6 g Bromnatrium.

Nach 15 Min.:		Resp. 92.	
„ 20 „		1. Catheterisation; Harn enthält	0,0064 g Na Br
„ 30 „		Resp. 76. Tier ruhig, säuft begierig Wasser. Gurgeln im Abdomen, Reflexe prompt.	
„ 40 „		2. Catheterisation; Harn enthält	0,0384 „ „
„ 45 „		Resp. 64. Tier ruhig, Spitzenstoss kräftig, Reflexe prompt.	
„ 60 „		Resp. 64. 3. Catheterisation; Harn enthält	3,6768 „ „
„ $1^1/_2$ St.		Resp. 60.	
„ 2 „		Resp. 68. Tier ruhig, Reflexe prompt. 4. Catheterisation; Harn enthält	1,228 „ „
„ 3 „		Resp. 68. Reflexe prompt. 5. Catheterisation; Harn enthält	0,614 „ „
„ 17 „		6. Catheterisation; Harn enthält	0,3072 „ „
„ 21 „		7. Catheterisation; Harn enthält	0,0192 „ „
„ 24 „		8. Catheterisation; Harn enthält	0,0002 „ „
		Summa	5,8902 g Na Br.

Der Bromnachweis wurde hier noch nach der an zweiter Stelle angegebenen Verdünnungsmethode geliefert. Bei dem im Verhältnis zu der grossen Brommenge geringen Quantum Harn des Kaninchens scheint dieselbe noch anwendbar zu sein, da eine sehr starke Verdünnung des Harns relativ viel Brom enthält; es fallen also hier die Störungen durch Emulsionsbildung und durch Nebenwirkungen des Chlorwassers fast ganz weg. Gleichwohl kann ich für die analytische Korrektheit obigen Versuches, wie für die des folgenden, nicht bürgen, da ich erst im Verlaufe der-

selben die oben angeführten so wichtigen Momente, welche den Bromnachweis korrekt oder unkorrekt gestalten, ermittelte. Was die Anzahl der Herzschläge und der Atemzüge betrifft, — die Beobachtung der Herzfrequenz habe ich anzugeben unterlassen, weil die Zählungen nicht exakt genug durchzuführen waren, — so wird ihr Wert bis zu einem gewissen Grade durch die zu ihrer Feststellung angewendeten Manipulationen beeinträchtigt; immerhin aber berechtigen sie zu dem Schlusse, dass von einer deutlichen depressiven Wirkung der überaus starken Bromnatriumgabe (6 g auf 1800 g Körpergewicht) nicht die Rede sein kann. Das Fehlen einer solchen Wirkung erhellt auch aus folgendem, an mir selbst vorgenommenem

Versuch II.

Puls 84. Mittags mit der Suppe 5 g Bromnatrium.
Nach 1 St.: Puls 89. Keine Müdigkeit oder sonstige abnorme Empfindung.

„ 2 „	Puls 80.	165 ccm	Harn: enthält	0,0264 g	Na Br
„ 4 „	„ 78.				
„ 5 „	„ 84.				
„ 7 „	—	500 „	„ „	1,38 „	„
„ 17 „	—	420 „	„ „	0,2848 „	„
„ 22 „	—	875 „	„ „	0,152 „	„
			Summa:	1,8432 g	Na Br,

d. h. es wurde in 22 Stunden eine 1,8432 g Na Br entsprechende Brommenge, also ca. $^1/_3$ des eingenommenen Broms, wieder ausgeschieden.

Was speziell die Bromausscheidung anbetrifft, so führte folgender Versuch zu einem ähnlichen Resultate.

Versuch III.

Weiblicher Hund; erhält 2 g Bromnatrium mit dem Fleischfutter; Harn durch Catheterisieren gewonnen.

Nach 7 St.:	Bromgehalt des Harns	0,32 g	Na Br
„ 11 „	„ „ „	0,2848 „	„
„ 24 „	„ „ „	0,0884 „	„
„ 48 „	„ „ „	0,0912 „	„
	Summa	0,7844 g	Na Br

= ca. $^1/_3$ der Gabe.

Da ich durch die S. 7 citierten Litteraturangaben zu der Annahme geleitet war, dass die Ausscheidung des Broms schon nach 36, spätestens 48 Stunden wenigstens grösstenteils beendigt sei, wurden die Versuche vorzeitig abgebrochen.

Von den Versuchen, die hauptsächlich zum Zwecke des Bromnachweises gemacht wurden, führe ich nur noch folgende an:

Versuch IV.

10 g Bromnatrium von mir selbst genommen.

Nach	1/2	St.:	Bromgehalt	des	Harns	0,072 g Na Br
„	8	„	„	„	„	0,660 „ „
„	24	„	„	„	„	0,666 „ „
„	28	„	„	„	„	0,352 „ „
„	35	„	„	„	„	0,308 „ „
„	48	„	„	„	„	0,312 „ „

Summa 2,370 g Na Br
= 1/4 der Gabe.

Während des ganzen Versuches beobachtete ich in keiner Richtung irgendwelche von der Norm abweichende Erscheinungen. Dagegen trat zwei Tage nach demselben, der 10 Tage nach Versuch II (5 g Na Br) vorgenommen wurde, eine unverkennbare, besonders im Gesicht ziemlich starke Bromakne auf.

Ich erinnere an dieser Stelle nochmals an die Ansicht derjenigen Forscher, welche dem Bromnatrium, ohne seinen therapeutischen Wert zu bestreiten, jede am Tier oder am gesunden Menschen wahrnehmbare Wirksamkeit absprechen.

Die beiden folgenden Versuche dienten lediglich zur Feststellung eventueller toxischer Wirkungen des Brompeptons.

Versuch V.

Männlicher Hund von 6 Kilogr. Körpergewicht erhält 4 g Brompepton mit dem Fleischfutter. Unmittelbar nach dem Fressen:

Puls 150, Temp. 38,6

Nach	1/2	St.:	„	138,	„	38,6,	Verhalten	normal.
„	1	„	„	112,	„	38,5,	„	„
„	1 1/2	„	„	120,	„	38,5,	„	„
„	3	„	„	132,	„	38,5,	„	„

Die etwas erhöhte Pulsfrequenz am Anfang schreibe ich der Erregung zu, in der sich der sehr fresslustige Hund infolge der Fütterung befand.

Versuch VI.

6 g Brompepton in wässeriger Lösung früh $^1/_2$ 10 Uhr von mir selbst genommen.

Vor der Gabe:	Puls 96,	Temp.	(Achselhöhle)	36,5
Nach 10 Min.:	„ 92,	„	„	36,4
„ 20 „	„ 90,	„	„	36,85
„ 30 „	„ 90,	„	„	36,95
„ 40 „	„ 96,	„	„	37,1
„ 50 „	„ 96,	„	„	37,0
„ 60 „	„ 96,	„	„	37,1
„ $1^1/_2$ St.	„ 90,	„	„	37,05
„ 2 „	„ 96,	„	„	36,4
„ $2^1/_2$ „	„ 96,	„	„	36,7
„ 3 „	„ 96,	„	„	36,7
„ 6 „	„ 90,	„	„	37,3
„ 8 „	„ 84,	„	„	37,1.

Während der nächsten zwei Tage kein Stuhl. Die nach zwei Stunden eingetretenen Leibschmerzen waren nur ganz vorübergehend; irgendwelche andere abnorme Erscheinungen beobachtete ich nicht.

Aus den b iden Versuchen geht hervor, dass das Brompepton toxische Erscheinungen nicht hervorruft. Die Ergebnisse bezüglich Puls und Temperatur sind ziemlich gleich denen der folgenden Versuche und im Zusammenhang mit letzteren zu besprechen. In diesen wurde, nachdem sich inzwischen die Methode des Bromnachweises im Harn mehr geklärt hatte, der Kontrolle der Bromausscheidung besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Versuch VII.

Cand. med. K., 23 Jahre alt, vollkommen gesund; Körpergewicht 70 Kilogr., Puls 84, Temperatur 36,9. Nach dem Mittagessen 10 g Brompepton in $^1/_4$ Liter Wasser gelöst.

Nach 30 Min.:	Puls 84,	Temp.	37,2	
„ 60 „	„ 80,	„	36,6;	mässig angehaltener
„ $1^1/_2$ St.	„ 78,	„	36,7	Stuhlgang.

Nach 2 St.: Puls 80, Temp. 36,9
„ $2^1/_2$ „ „ 62, „ 36,9
„ 3 „ „ 66, „ 36,9
„ $3^1/_2$ „ „ 62, „ 36,7
„ 4 „ „ 92, „ 37,2
„ 5 „ „ 80, „ 37,1
„ 6 „ „ 96, „ 36,9; Abendessen mit wenig Appetit; hierauf 2 Liter Bier.

Harnanalyse:

Nach 2 St.:	1.	Harn	enthält	eine	0,06	g
„ 4 „	2.	„	„	„	0,18	„
„ 6 „	3.	„	„	„	0,13	„
„ 12 „	4.	„	„	„	0,13	„
„ 18 „	5.	„	„	„	0,144	„
„ 29 „	6.	„	„	„	0,16	„
„ 39 „	7.	„	„	„	0,25	„
„ 47 „	8.	„	„	„	0,48	„
„ 63 „	9.	„	„	„	0,808	„
„ 73 „	10.	„	„	„	0,44	„
„ 81 „	11.	„	„	„	0,384	„
				Summa	3,166	g.

Brompepton entsprechende Brommenge.

Es wurde also in $3^1/_2$ Tagen nicht ganz $^1/_3$ des einverleibten Broms ausgeschieden. Als einziges auffallendes Symptom in den beiden letzten Versuchen begegnet uns eine gewisse Stuhlverhaltung; es lässt sich jedoch nicht entscheiden, ob sie auf Rechnung des Brompeptons zu setzen ist.

Der Versuch wurde wiederum vorzeitig abgebrochen, d. h. ehe durch die Harnanalyse festgestellt war, dass die Bromausscheidung noch nicht aufgehört hatte.

Das Fehlen jeglicher toxischen Erscheinungen gestattete es, nunmehr zu einer grösseren Dosis zu schreiten, einer Dosis, von der auch bei dem verhältnismässig geringen Bromgehalte des Präparates eine deutliche Bromwirkung allenfalls erwartet werden konnte. Ich nahm den Versuch wieder an mir selbst vor.

Versuch VIII.

Nach dem Mittagessen 30 g Brompepton in ca. $^1/_4$ Liter Wasser. Vor der Einnahme;

	Puls	92,	Temp. 37,1
Nach 15 Min.:	„	88,	„ 37,0
„ 30 „	„	92,	„ 36,9
„ 45 „	„	88,	„ 37,4
„ 1 St.	„	84,	„ 37,3
„ 1½ „	„	82,	„ 37,0
„ 2 „	„	82,	„ 37,0 *
„ 3 „	„	80,	„ 37,1
„ 4 „	„	80,	„ 36,9 **

* 1. Harn; Bromgehalt entspricht 0,242 g Brompepton.

** 2. „ „ „ 0,136 „ „

Nach 6 Stunden Abendessen mit 2 Glas Bier bei sehr gutem Appetit. Hierauf ausgezeichnete Bettruhe; keine Müdigkeit am folgenden Morgen.

Nach 12 Stunden 3. Harn; Bromgehalt entspricht 1,210 g Brompepton; setzt reichlich reine wohlausgebildete Harnsäurekrystalle ab.

Den weiteren Verlauf der Bromausscheidung illustriert folgende Tabelle.

Zeit nach der Einnahme des Peptons	Wievielter Harn	Bromgehalt des Harns entspricht . . . g Brompepton	Bemerkungen.
Stdn.			
17			Frühstück mit gutem Appetit.
22			Mittagessen mit gutem Appetit.
24	4.		Harn setzt nach mehrstündigem Stehen Harnsäuresediment ab. Für die Analyse ging dieser Harn leider verloren. Stuhlgang normal.
36	5.	0,624	Harnsäurekrystalle.
48	6.	1,848	Nach 44 St. Stuhlgang. Harnsäurekrystalle.
60	7.	2,420	Nach 66 „ „ „
72	8.	1,344	
Tagen			
3½	9.	0,650	Nach 90 „ „ „
4	10.	1,380	
4½	11.	1,872	
5	12.	1,100	Nach mehrstündigem Stehen bilden sich stets reichlich Harnsäurekrystalle; der Harn ist nach 2–3 tägigem Stehen noch stark sauer.
5½	13.	0,960	
6	14.	0,960	
6½	15.	0,607	
7	16.	0,720	
7½	17.	0,616	

Zeit nach der Einnahme des Peptons	Wievielter Harn	Bromgehalt des Harns entspricht ... g Brompepton	Bemerkungen.
Tagen			
8	18.	0,702	
$8^1/_2$	19.	0,504	Wenig Harnsäurekrystalle.
9	20.	0,624	
$9^1/_2$	21.	0,656	Keine reine Harnsäure; gemischtes Sediment, Harn nach eintägigem Stehen alkalisch, im Gegensatz zu den bisherigen Portionen, die nach längerem Stehen stets noch sauer waren.
10	22.	0,594	Kein Sediment.
11	23.	1,020	Geringes Harnsäuresediment.
12	24.	1,428	„ „
13	25.	1 127	Kein Sediment.
14	26.	1,040	„ „
15	27.	0,800	Sediment; Harn nach eintägigem Stehen deutlich alkalisch.
16	28.	0,620	Kein Sediment.
17	29.	0,468	Viel Harnsäurekrystalle.
18	30.	0,476	„ „
19	31.	0,480	Kein Sediment.
20	32.	0,490	„ „
21	33.	0,372	„ „
22	34.	0,300	„ „
23	35.	0,244	Viel Harnsäure.
24	36.	0,250	Kein Sediment.
25	37.	0,164	Harnsäure.
26	38.	0,096	„
27	39.	0,104	Keine Harnsäure.
28	40.	0,070	„ „
29	41.	0,060	Harnsäure.
30	42.	0,062	„
31	43.	0,084	Viel Harnsäure.
32	44.	0,044	
33	45.	0,032	Hier wurde der quantitative Nachweis abgebrochen.
42	46.	qualit. deutlich Br.	
Summa:		28,390	

Die bisherigen Brompeptonversuche zeigen, dass dem Präparate eine deutliche Einwirkung auf Puls und Temperatur des gesunden Menschen nicht zukommt. Das anfängliche Sinken der Pulsfrequenz halte ich für zu unbedeutend und zu vorübergehend, als dass darin eine Bromwirkung zu erblicken sein könnte.

Ein Exanthem trat bei mir nach Einnahme auch von 30 g Brompepton nicht auf.

Auffallend war anfangs die starke Ausscheidung von Harnsäure, die beim Stehen des Harns sich in Gestalt grosser glänzender bräunlichgelber Krystalle absetzte. Vielleicht war sie schon vorher oder beim ersten Brompeptonversuche vorhanden, aber erst beim letzten Versuche bemerkt worden. Da sie sich im weiteren Verlaufe des Versuches nach mehrmaligem Fehlen öfters und ebenso stark wieder einstellte, dürfte sie nicht auf Wirkung des Brompeptons, d. h. der an das Glutinpepton gebundenen Bromwasserstoffsäure, sondern wohl nur auf eine abnorme Disposition zur Harnsäurebildung meinerseits zurückzuführen sein, die ich erst anlässlich des letzten Versuches entdeckte. Gleichwohl registrierte ich im folgenden Versuche behufs Feststellung einer eventuellen Säurewirkung des Brompeptons jedesmal die Acidität des Harns, die mittels $^1/_{10}$ Normallauge und Phenolphthalein als Indikator festgestellt wurde.

Versuch IX.

J. B., kräftiger, gesunder Mann von 37 Jahren, nahm am 3. Juli Vorm. 10 Uhr 40 g Brompepton in etwa $^1/_2$ Liter Wasser gelöst. Die säuerliche Lösung wurde ohne wesentlich unangenehme Geschmacksempfindungen getrunken. Auch nach der Einverleibung stellten sich keinerlei abnorme Erscheinungen ein.

Nr. des Harns und Zeit nach der Einnahme des Brompeptons	Menge des Harns in ccm	spez. Gewicht	Reaktion: 10 ccm werden neutralisiert durch . . . g NaOH	Bromgehalt des Harns entspricht . . . g Brompepton	Bemerkungen.
2. VII. früh 10 Uhr bis 3. VII. früh 10 Uhr	1010	1025	0,016		Normaler Harn.
Nr. Zeit St.					
1 $^1/_2$	90	1016	0,016	0,195	Puls 72. Temp. 36,9
2 1	93	1013	0,009	0,270	„ „
3 2	120	1016	0,013	0,300	„ „
4 4	265	1017	0,015	0,638	Puls 92. Temp. 37,0
5 12	1460	1010	0,009	1,369	„ 84. „ 36,5
6 24	1280	1013	0,013	1,77	
7 36	1700	1011	0,009	2,625	
8 48 Tg.	1150	1013	0,013	1,34	
9 3	2500	1012	0,015	2,16	
10 4	2210	1015	0,014	1,8	
11 5	2645	1012	0,012	1,721	
12 6	2710	1012	0,014	1,648	
13 7	2040	1015	0,017	1,44	
14 8	2650	1014	0,016	1,582	
15 9	1650	1021	0,021	1,250	
16 10	2470	1014	0,013	1,230	
17 11	2890	1012	0,009	1,026	
18 12	2560	1012	0,014	0,860	
19 13	1720	1018	0,020	0,720	
20 14	2410	1011	0,015	0,850	
21 15	1670	1018	0,018	0,580	
22 16	1860	1019	0,014	0,720	
23 17	1390	1025	0,013	0,576	
24 18	2100	1018	0,020	0,630	
25 19	2280	1014	0,015	0,515	

Appetit, Stuhlgang, Allgemeinbefinden stets normal; der Harn scheidet auch nach längerem Stehen nie abnorme Mengen Harnsäure aus. Kein Exanthem.

Nr. des Harns und Zeit nach der Einnahme des Brompeptons		Menge des Harns in ccm	spez. Gewicht	Reaktion: 10 ccm werden neutralisiert durch . . . g NaOH	Bromgehalt des Harns entspricht . . . g Brompepton	Bemerkungen.
Nr.	Zeit Tg.					
26	20	2740	1011	0,014	0,406	Appetit, Stuhlgang, Allgemeinbefinden stets normal; der Harn scheidet auch nach längerem Stehen nie abnorme Mengen Harnsäure aus. Kein Exanthem.
27	21	1400	1017	0,022	0,240	
28	22	2490	1015	0,016	0,330	
29	23	1610	1026	0,018	0,292	
30	24	1640	1025	0,019	0,240	
31	25	1840	1018	0,013	0,207	
32	26	1730	1020	0,016	0,184	
33	27	1040	1028	0,021	0,100	
34	28	1600	1020	0,019	0,172	
35	29	1840	1015	0,018	0,164	
36	30	1730	1017	0,018	0,116	
37	31	1550	1022	0,022	0,072	
38	32	1950	1016	0,018	0,064	
39	33	1990	1015	0,018	0,055	
40	34	2210	1013	0,013	0,054	
41	35	2130	1014	0,012	0,044	
42	36	1970	1016	0,017	0,043	
				Summe:	30,605	

Bei einem Vergleich der beiden Versuche VIII und IX fällt vor allem der Umstand auf, dass bei Versuch VIII nach 33 Tagen nahezu 95% des einverleibten Broms ausgeschieden war, bei Versuch IX hingegen nach 36 Tagen erst 75% der gesammten Quantität. Dieser Unterschied ist, wie ich annehme, bedingt erstens durch die bedeutend grössere Dosis bei Versuch IX, zweitens durch individuelle Abweichungen in der Ausscheidung. Hierzu kommt vielleicht noch, dass ein nach der Stärke der Schweisssekretion des betreffenden Individuums mehr oder weniger grosser Bruchteil mit dem Schweisse ausgeschieden wird und somit für den Nachweis verloren geht.

Die beiden letzten Versuche lassen mich die Frage nach der Resorption und Ausscheidung des als Brompepton einverleibten Broms mit Bestimmtheit dahin beantworten, dass erstere, ebenso wie bei den Bromalkalien, schnell eintritt, dass letztere hingegen entschieden über Erwarten langsam vor sich geht. Während,

wie von den meisten Autoren unzweideutig angegeben wird, das in Form von Alkaliverbindungen genommene Brom zum grössten Teil in 1—3 Tagen den Körper verlässt und nur in Spuren noch 3—4 Wochen lang im Harn nachweisbar ist, erfolgt die Ausscheidung des als Brompepton einverleibten Broms gleichmässig in wenig variierter Abstufung. Es wird also bei wiederholten Gaben eine stärkere Cumulation stattfinden als bei den Bromalkalien, ein Umstand, welcher gestattet, von kleineren und selteneren Dosen den gleichen therapeutischen Effekt zu erwarten wie von grösseren und wiederholten Dosen der Alkalibromide.

Beim Vergleich der Bromausscheidung einerseits nach Zufuhr von Brompepton, andererseits nach Einverleibung von Bromalkalien habe ich mich ganz auf den Standpunkt der Seite 7 citierten Autoren gestellt, d. h. ich habe als bewiesen angenommen, dass die Bromalkalien den Körper in 1—3 Tagen bis auf einen kleinen Rest wieder verlassen. Ich möchte jedoch nicht versäumen, über einen von mir nach den Versuchen mit Brompepton — also nach vollkommener Klärung der analytischen Methode — noch mit Bromnatrium angestellten Versuch zu berichten, der mir alle oben citierten Angaben zum mindesten nicht als allgemeingiltig erscheinen lässt. Es fanden sich nach einer einmaligen Gabe von 10 g Bromnatrium im Harne nach 48 Stunden 1,62 g, also kaum $^1/_6$ der Gesammtmenge, und im Harne der ersten 6 Tage 3,82 g, also nur $^{10}/_{27}$; der Harn des 19. Tags enthielt noch 0,18 g, also ganz die dem 19. Tage bei Vers. IX entsprechende Menge. Demnach könnte also davon, dass nach 1—3 Tagen die grösste Menge des eingeführten Broms ausgeschieden sei, nicht wie von einer anerkannten Regel gesprochen werden. Ich behalte mir vor, die durch den letzten Versuch bezüglich der Ausscheidung der Bromalkalien angeregten Zweifel weiter zu verfolgen, sobald sich mir Zeit und Gelegenheit dazu bieten.

Ein Exanthem trat nach dem Brompepton niemals auf, ebenso wie auch alle sonstigen von der Bromwirkung eventuell zu erwartenden nachteiligen Folgen ausblieben.

Die Frage, in welcher Form das Brom des Brompeptons ausgeschieden wird, kann ich einstweilen nur dahin beantworten, dass, wie mehrere Biuretproben ergaben, kein Pepton, also auch das Brom nicht in Form des Brompeptons ausgeschieden wird.

Wo und in welcher Form das Brom im Körper so lange

zurückgehalten wird, dies festzustellen lag ausserhalb der von mir zu lösenden Aufgabe. Bis jetzt kann ich nur vermuten, dass das Brom nach der Zurückverwandlung des Peptons in Eiweiss etwa in Form eines Acidalbumins entweder über alle Gewebe sich gleichmässig verteilt oder in gewissen Organen, z. B. in der Leber oder vielleicht in der Schilddrüse, was nach den überraschenden Mitteilungen Baumanns über den Jodgehalt dieses Organes sehr plausibel erscheint, längere Zeit zurückgehalten wird.

Aus allen Versuchen geht hervor, dass das Brompepton beim gesunden Menschen keine Veränderungen in der Funktion des centralen Nervensystems hervorruft. Damit ist natürlich eine Wirksamkeit beim Kranken keineswegs ausgeschlossen; haben wir doch beim Bromnatrium nach den Beobachtungen vieler Forscher ganz gleiche Verhältnisse. Eine bekannte Thatsache ist es ferner, dass die Fiebermittel beim gesunden Menschen keine oder doch nur eine geringe, beim Kranken dagegen eine mächtige Wirkung entfalten.

War somit erwiesen, dass von dem per os einverleibten Brompepton der Bromkomponent langsam, vermutlich in Form eines Bromalkalis, wieder ausgeschieden wird, der Peptonkomponent aber, wenigstens als solcher, den Körper nicht wieder verlässt, so erübrigte es noch, die Schicksale des auf anderen Wegen dem Organismus einverleibten Brompeptons zu ermitteln.

Es kommen für uns vornehmlich zwei Wege in Betracht, welche gestatten, gelöste Substanzen direkt der Säftemasse des Organismus zuzuführen, nämlich die Infusion in die Blutbahn und die subkutane Injektion; zu letzterer rechne ich auch die intraperitoneale Injektion, da bei dieser, wie bei der subkutanen, die Resorption der injicierten Substanz hauptsächlich durch die Lymphgefässe stattfindet.

Die erforderlichen Versuche, die lediglich die Ausscheidung des infundierten oder injicierten Brompeptons aufklären sollten, wurden am Kaninchen vorgenommen.

Die zu untersuchenden Harnproben wurden durch Auspressen der Harnblase entnommen, eine Prozedur, welche, zumal bei öfterer Wiederholung, ungemein leicht auszuführen ist.

Die Infusion geschah in die Vena femoralis; bei Benützung der in operativer Hinsicht allerdings viel bequemeren Vena jugu-

laris waren nach den Erfahrungen, die F. Heubach[1]) bei der Infusion des Glutinpeptonchlorhydrats gemacht hat, grössere Schwierigkeiten zu erwarten, da, wie es scheint, der Einlauf an einer dem Herzen so nahe gelegenen Stelle häufig zu schweren Störungen der Herzarbeit führt.

Der Versuch X bestätigte diese Annahme, und es steht wohl ausser Zweifel, dass der tödtliche Verlauf desselben nicht etwa der chemischen Wirkung des Brompeptons, sondern lediglich dem durch die Infusion bedingten mechanischen Insulte zuzuschreiben ist.

Die zu infundierenden und zu injicierenden Lösungen wurden jedesmal zuvor neutralisiert und sterilisiert und hierauf in eine mit langem Schlauch versehene, an einem hohen Stativ befestigte Bürette gefüllt. Die Fallhöhe der zu infundierenden Flüssigkeit betrug ca. 1 m. Die Geschwindigkeit des Infusionsstromes konnte wegen des äusserst kleinen Lumens der Gefässcanüle immer nur eine sehr geringe sein, wurde aber ausserdem noch durch einen an dem Schlauch angebrachten Schraubenquetschhahn reguliert.

Versuch X.

Infusion von 6,57 g Brompepton, in 40 ccm Wasser gelöst, in die Vena jugularis sinistra ca. 1 cm über deren Vereinigung mit der Vena subclavia. Dauer der Infusion ca. 20 Minuten. Nach Einlauf von 8 ccm vorübergehende Zuckungen. Nach Einlauf von 12 ccm Eintritt des Todes.

Versuch XI.

Infusion von 2,84 g Brompepton, in 60 ccm Wasser gelöst, in die Vena femoralis sinistra. Dauer der Infusion 1 Stunde. Harnprobe, 1 Stunde nach Beendigung der Infusion entnommen, gibt schwache Biuretreaktion, nach 2 Stunden undeutliche Biuretreaktion, nach 4 Stunden keine Biuretreaktion.

Das Verhalten des Tieres nach der Infusion erscheint voll-

---

1) F. Heubach, Ueber Infusionen von C. Paal'schem salzsauren Glutinpepton in die Blutbahn. Sitz.-Ber. der phys.-med. Sozietät in Erlangen 1893, S. 98.

ständig normal, Reflexerregbarkeit und Motilität, abgesehen von dem operierten Bein, unverändert erhalten. Nach 8 Tagen Lähmung des rechten Unterschenkels, natürlich nur infolge der Verletzungen bei der Operation. Es ist wohl, trotz des negativen Ausfalles der Biuretreaktion, nicht anzunehmen, dass nach 2 Stunden schon alles Pepton den Körper wieder verlassen habe; die Erkennung einer schwachen rotvioletten Verfärbung wurde durch die Anwesenheit der Harnfarbstoffe bedeutend erschwert. Eine Entfärbung des Harns durch Kochen mit Tierkohle pflegt in solchen Fällen auch nicht zu helfen, da die Tierkohle nicht bloss die färbenden Substanzen, sondern auch einen grossen Teil des Peptons zurückhält.

Zur Erzielung stärkerer Reaktionen wurden nun grössere Dosen infundiert.

Versuch XII.

Dasselbe Kaninchen.

Infusion von 6,58 g Brompepton, in 50 ccm Wasser gelöst, in die Vena femoralis dextra. Dauer der Infusion $^3/_4$ Stunden. Gegen Ende der Infusion Zuckungen, hierauf unter allmählichem Nachlassen der Herzaktion ruhiger Tod.

Sektionsbefund: Starke Füllung der Vena cava inferior und der Arteria pulmonalis. Herz in Diastole. Harnblase gefüllt. Der Harn gibt starke Biuret- und Bromreaktion.

Der tödtliche Ausgang war wohl auch hier nur der Infusion an sich, der Ueberladung des Herzens und Gefässsystems, zuzuschreiben, was die folgenden Versuche hinlänglich erweisen.

Versuch XIII.

Mittelgrosses Kaninchen.

Infusion von 5,11 g Brompepton, in 40 ccm Wasser gelöst, in die Vena femoralis sinistra. Dauer der Infusion $1^1/_4$ Stunde. Harnprobe, nach 1 Stunde entnommen, gibt starke Biuretreaktion. Harnprobe, nach 2 Stunden entnommen, etwas schwächere Biuretreaktion, sowie mässig starke Bromreaktion.

Harnprobe, nach 4 Stunden entnommen, gibt keine deutliche Biuretreaktion mehr, dagegen noch gute Bromreaktion.

Irgendwelche Abnormitäten im Verhalten des Tieres nach der Operation waren nicht zu bemerken.

Versuch XIV.

Dasselbe Kaninchen.

Infusion von 6 g Brompepton, in 40 ccm Wasser gelöst, in die Vena femoralis dextra. Dauer der Infusion 1 Stunde.

Am Ende der Infusion gibt der Harn äusserst starke Biuretreaktion, nach 2 Stunden ebenfalls äusserst starke, nach 8 Stunden noch deutliche Biuret- sowie Bromreaktion; immerhin ist letztere viel schwächer, als sie zu erwarten wäre, wenn das infundierte Brom ähnlich dem per os einverleibten ausgeschieden würde.

Die vier letzten Versuche zeigen deutlich, dass das Brompepton, direkt in die Blutbahn gebracht, ebenso wie es durch die Untersuchungen von F. Heubach für das chlorwasserstoffsaure Pepton festgestellt worden ist, die Rolle eines Fremdkörpers spielt und in erstaunlich kurzer Zeit durch die Nieren wieder ausgeschieden wird. Wahrscheinlich könnte es mit Hilfe einer empfindlicheren Reaktion, ebenso wie etwa Jod oder Brom, schon nach einigen Minuten im Harn nachgewiesen werden. Ferner geht aus den Versuchen die völlige Unschädlichkeit des in die Blutbahn gebrachten Brompeptons hervor; ich bemerke hierzu besonders, dass nicht nur die beiden letzten, sondern auch noch die drei folgenden Versuche mit subkutaner Injektion sämtlich an demselben Tier vorgenommen wurden, innerhalb des kurzen Zeitraums von 10 Tagen. Das Tier befand sich während dieser Zeit, wie auch in folgenden Wochen vollständig wohl.

Bezüglich der cerebrospinalen Wirkung der Peptoninfusionen kann ich eine Beobachtung von F. Heubach bestätigen: die Kaninchen verfielen während des Infundierens unter allmählichem Nachlassen oder vollständigem Erlöschen der Reflexe in einen narkoseähnlichen Zustand; Herzthätigkeit und Atmung änderten sich dabei nicht merklich; war die Infusion beendet, so kehrte die Erregbarkeit rasch zurück, und die Tiere schienen nicht weiter alteriert zu sein.

Ich lasse nun die Protokolle über die Versuche mit subkutaner und intraperitonealer Injektion folgen.

Versuch XV.

Dasselbe Kaninchen.

Subkutane Injektion von 4 g Brompepton, in 18 ccm Wasser gelöst.

Nach 24 Stunden: Harn gibt deutliche Biuretreaktion.
Nach 48 Stunden: Harn gibt keine deutlich erkennbare Biuretreaktion.
Verhalten des Tieres durchaus normal.

Versuch XVI.

Dasselbe Kaninchen.
Subkutane Injektion von 6,5 g Brompepton, in 18 ccm Wasser gelöst.
Nach 3 Stunden: Harn gibt deutliche Biuretreaktion.
Nach 24 Stunden: Harn gibt deutliche Biuretreaktion.

Die beiden Versuche beweisen zur Genüge, dass sich das subkutan injicierte Brompepton, wie a priori anzunehmen war, durchaus analog dem direkt in die Blutbahn gebrachten verhält.

Das gleiche Resultat liefert der folgende Versuch für die intraperitoneale Injektion.

Versuch XVII.

Dasselbe Kaninchen.
Injektion von 6 g Brompepton, in 30 ccm Wasser gelöst, in die Bauchhöhle.
Nach 2 Stunden: Harn gibt starke Biuretreaktion.
Nach 4 Stunden: Harn gibt starke Biuretreaktion.
Nach 24 Stunden: Harn gibt noch deutliche Biuretreaktion.
Nach 30 Stunden: Harn gibt noch deutliche Biuretreaktion und Bromreaktion.
Nach 48 Stunden: Harn gibt keine Biuretreaktion mehr, wohl aber noch Bromreaktion.

Ein Vergleich der Versuche mit Infusion und mit Injektion ergibt einen Unterschied nur insofern, als die durch die Biuretreaktion nachweisbare Peptonausscheidung nach letzterer länger anhält. Es scheint also die Resorption nach der Injektion zwar ebenfalls sehr schnell einzutreten, aber bis zu ihrer Vollendung doch längere Zeit zu beanspruchen.

Hiermit dürfte die Aufgabe, die Wirkungen und das Schicksal des bromwasserstoffsauren Glutinpeptons im normalen tierischen und menschlichen Organismus in ihren Grundzügen festzustellen, gelöst sein. Unbeantwortet bleibt die Frage, ob das per os einverleibte Präparat sich nach der Resorption gleichmässig über

den ganzen Körper verteilt, oder ob es von einzelnen Organen mit Vorliebe aufgenommen und festgehalten wird; ferner die Frage, wie nach intravaskulärer und subkutaner Einverleibung des Präparats die Ausscheidung des Peptons und des Broms in quantitativer Beziehung erfolgt.

Die aus den angestellten Versuchen gewonnenen Ergebnisse lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

I. Die Resorption des per os einverleibten Glutinpeptonbromhydrats tritt schnell ein; im Harn wird kein Pepton, sondern nur Brom ausgeschieden; die Bromausscheidung ist vom ersten Tage an relativ schwach, sie dauert in ganz allmählich sinkender Stärke 6 Wochen und vielleicht noch länger an. Das Präparat hat vom Magendarmkanal aus keine toxischen Wirkungen.

II. Wird das Glutinpeptonbromhydrat in die Blutbahn infundiert oder unter die Haut bezw. in die Bauchhöhle injiciert, so sind Pepton und Brom sehr bald nach der Einverleibung (etwa nach $^1/_2$ Stunde) im Harn deutlich nachzuweisen; ob beide zusammen wieder in der ursprünglichen Form den Körper verlassen, liess sich nicht mit Sicherheit feststellen. Der Umstand, dass die Ausscheidung des Broms viel länger nachgewiesen werden konnte als die des Peptons, spricht für eine Spaltung des Präparates in seine beiden Komponenten und eine Beschleunigung der Ausscheidung des Peptons.

III. Das in gröserer Quantität direkt in die Blutbahn eingeführte Glutinpeptonbromhydrat ruft, ohne Atmung und Herzthätigkeit wesentlich zu beeinflussen, einen narkoseähnlichen Zustand hervor, der mit der Vollendung der Infusion ohne irgendwelche merkbaren Nachwirkungen schwindet.

Die Prüfung des therapeutischen Wertes des Brompeptons wird von mir oder von anderer Seite noch vorgenommen werden. Es wären zu dem Zwecke in erster Linie wohl charakterisierte Fälle von Epilepsie heranzuziehen. Um aber zu einem abschliessenden Urteile zu gelangen, wäre eine Behandlung und Beobachtung mehrerer Fälle mindestens ein halbes Jahr hindurch unbedingt nötig; hiezu fehlte es mir bisher leider an Zeit und an

passendem Krankenmaterial. Dagegen sei es mir noch gestattet, über zwei andere Fälle zu berichten, bei denen vom Brompepton, welches zu verwenden Herr Professor Dr. von Strümpell die Güte hatte, ein therapeutischer Effekt zu erhoffen war. Das Präparat wurde in beiden Fällen in wässriger Lösung ohne Geschmackscorrigentien verabreicht und ohne Widerwillen genommen; die Konzentration der Lösung wurde so gewählt, dass 10 ccm derselben in ihrem Bromgehalte 1 g Bromkalium entsprachen.

In dem ersten Falle handelte es sich um einen 7jährigen Knaben, der mit kurz zuvor ausgebrochener mittelmässig heftiger Chorea minor ins Spital kam.

Es wurden dem Knaben nur zwei Dosen von je 15 ccm Brompeptonlösung = 2 × 1,5 g Bromkalium und eine dritte Dosis von 30 ccm Brompeptonlösung = 3,0 g Bromkalium verabreicht; da während dieser Medikation sich der Zustand des Patienten eher verschlimmerte, wurde diese Therapie verlassen und Antipyrin mit gutem Erfolg gegeben; man könnte aber hierin eventuell auch eine nachträgliche Wirkung des Brompräparates erblicken. Unter Darreichung von Solut. Fowleri verschlimmerte sich hierauf der Zustand wieder und wurde auch durch mehrere Gaben von Bromkalium (1,5 pro die) durchaus nicht gebessert. Erst bei nunmehriger Darreichung von Liquor Kalii arsenicosi trat nachhaltige Besserung ein.

Der zweite Fall betraf Gonorrhoe mit äusserst schmerzhaften nächtlichen Erektionen.

Es wurde Brompepton verabreicht
am 21. XI. Abends 30 ccm; keine Besserung,
am 22. XI. „ 50 „ „ „
am 23. XI. „ 60 „ „ „
am 24. XI. „ 80 ccm; erhebliche Abnahme der Erektionen in der Nacht; vollständiges Ausbleiben von der folgenden Nacht an.

Auf Brom untersuchte ich den Harn des Patienten am 20., 30. und 50. Tage nach der ersten Medikation und fand auch bei der letzten Probe noch eine überraschend starke Reaktion.

Ob die eingetretene Besserung als Wirkung des Brompeptons aufzufassen sei oder nicht, ist natürlich auf Grund dieser beiden Fälle noch nicht zu entscheiden. Jedenfalls aber steht der ersteren Annahme der Umstand, dass die Besserung erst nach wiederholter Verabreichung eintrat, durchaus nicht im Wege.

Die Thatsache, dass das Brom nach Einverleibung als Brompepton äusserst langsam ausgeschieden wird, kann, wie oben ausgeführt wurde, auf zweierlei Weise erklärt werden, entweder, dass das Brom zwar schnell nach der Resorption vollständig an die Gewebe abgegeben und in diesen längere Zeit zurückgehalten wird, oder aber, dass es nach der Resorption auf einer Zwischenstation aufgehalten und von da aus langsam an die Gewebe abgegeben wird. In letzterem Falle bedarf es natürlich, bis die Dosis zur vollen Einwirkung auf die Gewebe kommt, längerer Zeit. Sollte also durch spätere Versuche eine Bromwirkung nach Verabreichung des Brompeptons bewiesen werden, dieselbe aber immer erst nach Ablauf eines gewissen relativ langen Zeitraumes zu beobachten sein, so dürfte damit wohl auch die Richtigkeit der zweiten Erklärung für den langen Verbleib des Broms im Körper an Wahrscheinlichkeit gewinnen.

Vorliegende, auf Anregung des Herrn Dr. O. Schulz unternommene Arbeit wurde im Wintersemester 1894/95 im pharmakologischen Institut der Universität München begonnen und im Sommersemester 1895 und Wintersemester 1895/96 im physiologischen Institut der Universität Erlangen vollendet.

Herrn Prof. Dr. H. Tappeiner danke ich für die gütige Erlaubnis, die ersten Tierversuche in dem von ihm geleiteten Institut ausführen zu dürfen, und dem Assistenten Herrn Dr. Brandl für seine liebenswürdige Unterstützung.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. J. Rosenthal für die gütige Überlassung der Hilfsmittel des physiologischen Laboratoriums bestens zu danken. Zu ganz besonderem Danke verpflichtet bin ich Herrn Dr. O. Schulz, der mir in liebenswürdigster und bereitwilligster Weise Anleitung und Unterstützung bei meiner Arbeit angedeihen liess.